

Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals)における安全性の再評価に対応するため³⁾、多くの代替法を早急に開発しなければいけない事情がある。一方で、代替法の開発や評価に関する人材や資金が限られているにも関わらず、日米欧が同じ試験法について独自に重複してバリデーション研究や専門家による第三者評価（以後、第三者評価と記す）を行うという危惧を回避する意図がある。

B. 研究方法

B-1) ICATMの初期メンバー

米国 NICEATM (National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods) / ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods)、EUのECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) / ESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee)、カナダ厚生省及び新規試験法評価室を中心とする活動団体JaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) である。

B-2) ICATMに関する会議

①2008年2月 ICCVAM10周年講演会終了後(米国メリーランド州ベセスダ)

それぞれの組織がバリデーション研究、第三者評価の手順について説明し、今後の協調に関する道を探った。

②2008年3月 47th SOT (米国トキシコロジー学会) 期間中 (米国ワシントン州シアトル)

ECVAMの代表であるDr. T. Hartungが細部にわたる米国案を拒否した。

③2008年4月 ICCR 専門家会議(米国メリーランド州ベセスダ)

ECVAMの代表がDr. T. HartungからDr. V. Zangに代わり、これまでの交渉が振り出しに戻した。それぞれの情報交換及び枠組みについて意見交換した。

④2008年6月 SACATM (ICCVAM顧問会議) 終了後 (米国ノースカロライナ州リサーチトライアングル)

ECVAM参加者が本件の非関係者であり、情報の交

換に留まった。

⑤2008年7月 ICCR-2 (米国メリーランド州ロックビル)

ICATM枠組み案について合意した。しかし、Dr. W. Stokes : NICEATM及びDr. V. Zang : ECVAMが欠席したため、会議後の合意内容に若干の食い違いが生じたが、以後のメール会議で補正した。

⑥2009年11月 29th ESAC終了後 (ベルギー、ブリュッセル)

ECVAMの新しい代表として、Dr. J. Kreysa及びECVAM上部機関JRC (Joint Research Center) の代表Dr. E. Anklaamが議論に加わり、ICCVAMの第三者評価の手順を基本としてさらなる意見交換を継続することに合意した。

日本においては、JaCVAMがすべての会議に出席し、ICATMの設立に協力した。

(倫理面への配慮)

倫理的な問題が生じる実験を実施しておらず、特に配慮すべき問題はない。

C. 研究結果

それぞれのバリデーション組織間の国際的な協力、共同研究、交信を促進するため、ICATMの枠組は次の重要な分野の協力について言及している。

1) 適切な計画を立案し、バリデーション研究を運営

規制試験に提案される代替法の国内及び国際規制の決定事項を支援する。

2) 科学的な第三者評価システムの確立

透明性及び利害関係者のための機会を供給する。

3) 代替法の正式な試験法勧告の策定

代替法の迅速な国際的採択及び多大なる努力と手段により成される資源に限定された成果及び影響力の重複を避ける。

以上の内容を盛り込んだ最終的な合意文書を添付資料2に示す。

D. 考察

ICCR-1では、「化粧品成分の安全性評価と代替法」

として議題があげられ、ICCR-2にてICCRがICATMを設立した。しかし、ICATMの合意書には化粧品の実験代替法のためのという目的は記載されておらず、ICATMはICCRから離れた組織になりつつある。

これらの事情から、ICATMは2009年の化粧品規制のみを対象としていない。よって、ICATMに関する枠組みの議論が中心で、具体的な試験法の議論が始まっていない。

このような中、2008年10月OECDよりICATMに関する質問状が、各国の代表施設に届いた（添付資料3）。ICATMとOECDの関係を明確にするよう求める内容であり、OECD事務局もその存在のあり方に警戒をしているようである。

来年度は、2009年3月以降に5回程度のICATM会議が予定されており、細部の枠組みに関する議論及びOECDガイドラインとの位置付けに関する意見交換がなされると考えられる。一方で、情報の共有化という点で、種々の試験法において具体的な国際的な協調が進みつつあり、日本への協力要請数も増している。早急な国内の協力体制の構築が必要と考えている。

E. 結論

代替法における国際協力組織として、2008年日米欧カナダの4局により、ICATMが設立された。日本における新規代替法の開発及び公定化を目指すため、JaCVAMもICATMの設立に協力した。今後、この組織を中心に代替法の開発及び公定化が進むことになる。

F. 参考文献

- 1) 厚生労働省 ホームページ
- 2) Commission Staff Working Documents(2004) Time Tables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC); EN, SEC82004,1210
- 3) ECB, [http://ecb.jrc.ir/REACH/\(2007\)](http://ecb.jrc.ir/REACH/(2007))

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 小島肇夫:バリデーションについて、最新動物実験代替法、技術情報協会pp.267-273 (2007)
 - 2) 小島肇夫:日本における動物実験代替法の開発動向、Fragrance Journal 10、29-34 (2007)
 - 3) 小島肇夫:動物実験代替法のバリデーション、COSMETIC STAGE、8、54-56 (2007)
 - 4) 小島肇夫:代替法国際動向から見た新技術導入の可能性、動物実験代替法のためのバイオマテリアル・デバイス、シーエムシー出版pp.1-5 (2007)
 - 5) 小島肇夫:JaCVAMの設立と使命、日皮協ジャーナル、57、129 (2007)
 - 6) 小島肇夫:動物実験代替法の現状と展望、日本薬理学会会誌、130、505-509 (2008)
 - 7) Kojima, H.: JaCVAM: An organization supporting the validation and peer review of new alternatives to animal testing, WC6 proceedings, accepted (2008)
 - 8) 小島肇夫:EUにおける動物実験代替法の現状とREACH対策、日皮協ジャーナル、30 (2) 156-162 (2008)
 - 9) Kojima, H.: Perspectives on validation and regulatory acceptance of animal alternative testings in Japan, P&G Actives Risk Communication, 2 (1), 1-4 (2008)
 - 10) 小島肇夫:動物実験の3Rsにおける国内外の動向、ファルマシア、44 (9)、857-861 (2008)
 - 11) 小島肇夫:REACH対応に必要な動物実験代替法の現状、コスメティックステージ、2 (5)、1-4 (2008)
 - 12) 小島肇夫:安全性評価と動物実験代替法の現状、薬学雑誌、128(5)747-752. (2008)
 - 13) 小島肇夫:動物実験代替法の現状と展望、J. Environ Dermatol Cutan Allergol、3 (1)、1-6、(2009)
 - 14) 小島肇夫、動物実験代替法に関する2008年の国際動向、Fragrance Journal 1、1-5 (2009)
2. 学会発表
 - 1) Kojima, H.: JaCVAM Update, Scientific

- Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, Bethesda (June, 2007)
- 2) Kojima, H. : JaCVAM Update, 6th World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, p.119, Tokyo (2007)
 - 3) Kojima, H. : JaCVAM Process to Validate and Peer Review of New Alternative Methods, 6th World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, p.82, Tokyo (2007)
 - 4) Kojima, H. : Validation study using Japanese models, 6th World Congress on Alternatives 6 Animal Use in the Life Sciences, p.64, Tokyo (2007)
 - 5) Kojima, H. : JaCVAM Update, ECVAM Scientific Advisory Committee, Ispra (November, 2007)
 - 6) 小島 肇 : 代替法を取り巻く内外の動きと今後の方向性、皮膚基礎研究クラスターフォーラム 第2回教育セミナー、東京 (2007)
 - 7) 小島 肇 : 動物実験と代替法の現状、城西大学生命科学研究センター講演会、城西大学 (2007)
 - 8) 小島 肇 : EUにおける動物実験代替法の現況とREACH対策、日皮協・会員研究会、京都 (2007)
 - 9) Kojima, H., et al : Validation and implementation, Round table on International aspects of validation & accept, Regulatory Acceptance and Implementation of 3R approach, Annual Conference 2007 EPAA, Brussels (2007)
 - 10) Kojima, H., et al : Panel Discussion, ICCVAM Ten-Year Anniversary Symposium, Washington DC (2008)
 - 11) 小島 肇 : 日本の動向とJaCVAMの活動、JaCVAM第1回ワークショップ「昨今の試験法ガイドラインを巡る国際動向」、東京 (2008)
 - 12) Kojima, H. : Report JaCVAM, ECVAM Scientific Advisory Committee, Ispra (May, 2008)
 - 13) 小島 肇 : REACH対応と動物実験代替法、第128回FJセミナー、東京 (2008)
 - 14) Kojima, H. : JaCVAM Update, Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, North Carolina, (June, 2008)
 - 15) Kojima, H. : JaCVAM Update, ECVAM Scientific Advisory Committee, Brussels (November, 2008)
 - 16) 小島 肇 : *in vitro*毒性試験の光と影、日本環境変異原学会第37回大会、沖縄 (2008)
 - 17) 小島 肇 : 毒性試験における培養細胞の利用、医薬安全性研究会 2008年冬のセミナー、東京 (2008)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE GENERAL

Consumers goods
The Director

CAD - Ispra
29 GEN. 2008
N° ADONIS: A 1350

Brussels, 29 JAN. 2008
ENTR/F/3/StF/PB/bl D(2008) 2074

NOTE TO THE ATTENTION OF Ms. E. ANKLAM
DIRECTOR, JRC, INSTITUTE FOR HEALTH AND CONSUMER PROTECTION

Subject: Formal setting-up of a joint peer-review validation body

Thank you for the opportunity to meet on 23 October 2007 in order to share views on the process of validating alternative methods.

As discussed, from an international/trade perspective, the difficulties are more on the validation side than on the regulatory acceptance side. This concerns in particular differing peer reviews of validation studies between the U.S. and the EU.

To address this, DG ENTR would like to suggest the establishment of a joint peer-review validation body.

To kick-off the discussion and to make progress, my colleagues have drafted an agreement to create this body (enclosed).

I would be grateful for an opportunity to discuss this draft with you prior to submitting it to our U.S. colleagues in the framework of the Transatlantic Economic Council.

Yours sincerely,

G. Lalis

Enclosure

Cc: Ms. S. Lecrenier, Mr. L. Sellès, Ms. P. Boussis, Mr. S. Führung (ENTR)

DRAFT

MEMORANDUM OF COOPERATION

Between the
Japanese Center for the Validation of Alternative Methods
National Institute of Health Sciences
Ministry of Health, Education, and Welfare of Japan

and the
National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative
Toxicological Methods
National Institute of Environmental Health Sciences
National Institutes of Health
Department of Health and Human Services
The United States of America

and the
European Centre for the Validation of Alternative Methods
Institute of Health and Consumer Protection
Joint Research Center, European Commission of the European Union

and the
Environmental Health Science and Research Bureau
Safe Environments Programme
Healthy Environments and Consumer Safety Branch
Health Canada of Canada

Regarding

International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)

PREAMBLE

The participants to this Memorandum of Cooperation ("ICATM Validation Organizations") seek to establish an International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM) in order to expand and strengthen cooperation, collaboration, and communications among national validation organizations on the scientific validation and evaluation of new alternative testing methods proposed for regulatory health and safety assessments.

I. Participants / ICATM Validation Organizations

The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), within the National Institute of Health Sciences, coordinates validation studies on proposed alternative methods and peer review of test methods, and provides recommendations to regulatory authorities.

The National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), a component of the National Institute of Environmental Health Sciences, administers the U.S. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM). ICCVAM evaluates the validation status of new, revised, and alternative test methods, provides recommendations on test method validity to U.S. federal agencies for regulatory acceptance consideration, and coordinates cross agency issues on test method development, validation, and national and international harmonization. NICEATM also coordinates validation studies and independent scientific peer review of proposed alternative test methods.

The European Center for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), within the Institute of Health and Consumer Protection, Joint Research Centre, European Commission, coordinates validation studies on proposed alternative methods and evaluates the results by peer review and provides recommendations to the European Union National Coordinators for regulatory acceptance of the methods validated.

The Environmental Health Science and Research Bureau within Health Canada coordinates activities relevant to health-related test method validation and acceptance issues.

II. Purpose

The purpose of the ICATM is to promote consistent and enhanced voluntary international cooperation, collaboration, and communication among national validation organizations in order to

1. Further the optimal design and conduct of validation studies to support national and international regulatory decisions on the usefulness and limitations of alternative methods.
2. Further high quality independent scientific peer reviews of alternative test methods that incorporate transparency and the opportunity for stakeholder involvement.

3. Enhance the likelihood of harmonized recommendations by validation organizations on the usefulness and limitations of alternative test methods for regulatory testing purposes.
4. Achieve greater efficiency and effectiveness by avoiding duplication of effort and leveraging limited resources.
5. Support the timely international adoption of alternative methods.

III. Objectives and Key Aspects

This Memorandum of Cooperation addresses the following objectives and key aspects for three critical areas:

1. Validation studies. The objective is to share information and develop consensus when feasible on critical aspects, prior to the conduct of validation studies, regarding:
 - Study objectives
 - Specific regulatory testing purpose
 - Proposed validation study design
 - Detailed study protocols
 - Substances to be tested
 - The basis for the selection of test substances
2. Independent scientific peer review meetings and reports. The objective is to organize and conduct when feasible independent scientific peer review meetings and develop reports that meet the needs of all ICATM Validation Organizations. Key aspects include, when feasible:
 - Seeking input from the other ICATM Validation Organizations during preparation of review documents and draft recommendations.
 - Providing public availability of review documents and draft recommendations when provided to peer review panel(s).
 - Developing peer review panels with international composition, including nominations solicited from ICATM Validation Organizations.
 - Holding public peer review meetings and/or providing other opportunities for stakeholder and/or public comment.
 - Making peer review panel reports available to the public and to ICATM Validation Organizations to consider in developing final recommendations.
3. Development of test method recommendations for regulatory consideration. The objective is development when feasible of harmonized test method recommendations by each of the ICATM Validation Organizations that can then

be forwarded to other national and international organizations for regulatory consideration. Key aspects include, when feasible:

- Efforts by lead ICATM Validation Organizations to include liaisons and seek input from the other ICATM Validation Organizations in the preparation of draft final recommendations, taking into consideration peer review panel report(s) and other relevant documents and information.
- Sharing of draft final recommendations among the ICATM Validation Organizations to be considered along with the peer review panel report(s) and other supporting documents.
- Notifying the lead organization of each ICATM Validation Organization's draft position. In cases where all of the ICATM Validation Organizations are in agreement, each organization may finalize and forward their recommendations to their respective regulatory authorities to the extent authorized by applicable law.
- Discussing unresolved disagreements to reach resolution among all of the ICATM Validation Organizations. If no resolution is reached, the scientific rationale for any disagreements may be documented and provided by the ICATM Validation Organizations to regulatory authorities with their respective recommendations, to the extent authorized by applicable law.

IV. Meetings

Coordination meetings among the ICATM Validation Organizations should be held regularly as frequently as necessary to promote effective cooperation. ICATM Validation Organizations should communicate and discuss high and urgent priorities and seek ways to assist each other on expediting progress in these areas.

V. Involvement in ICATM by Non-member Validation Organizations

Non-member governmental organizations that perform validation activities and seek limited involvement with ICATM (*e.g.*, observing meetings, sharing information) may do so when feasible upon application to ICATM and unanimous consent of the ICATM Validation Organizations. Non-member governmental organizations that perform validation activities and seek full membership in ICATM, may do so upon application to ICATM, unanimous consent of the ICATM Validation Organizations, and execution and adoption of this Memorandum of Cooperation.

VI. Representatives

The participants intend for the Directors of the ICATM Validation Organizations for the Institutions that are signatory to this Memorandum of Cooperation, or their authorized designees, to serve as the organizational representatives on the ICATM and represent their signing institutions in all activities related to ICATM.

Signed in the English language.

Signed this _____ day of _____, 2008.

Nishijima Masahiro, M.D., Ph.D.
Director

National Institute of Health Sciences
Ministry of Health, Education, and Welfare of Japan

Signed this _____ day of _____, 2008.

Linda S. Birnbaum, Ph.D., D.A.B.T., A.T.S.
Director

For the National Institute of Environmental Health Sciences
National Institutes of Health
Department of Health and Human Services

Signed this _____ day of _____, 2008.

Elke Anklam, Ph.D.
Director

For the Institute of Health and Consumer Protection
Joint Research Center, European Commission of the European Union

Signed this _____ day of _____, 2008.

David H. Blakey, D.Phil.

Director

For the Environmental Health Science and Research Bureau

Safe Environments Programme

Healthy Environments and Consumer Safety Branch

Health Canada



ORGANISATION FOR ECONOMIC
CO-OPERATION AND DEVELOPMENT

Deputy Director
ENVIRONMENT DIRECTORATE

Head of Division
Environment, Health and Safety Division

To: Ms. Astrid Schomaker
Head of Unit – Chemicals
DG Environment
European Commission

Mr. Hiroshi Fukushima
Director
Chemical Management Policy
Ministry of Economy, Trade and Industry

Mr. Charles Auer
Director
Office of Pollution Prevention and Toxics
US Environmental Protection Agency

Ms. Karen Lloyd
Director General
Safe Environments
Health Canada

Cc: Ms. Susan Hazen
Principal Deputy Assistant Administrator
Chair of the Chemicals Committee
US Environmental Protection Agency

Mr. Keiko Segawa
Deputy Director
Environmental Health Department
Ministry of the Environment

Mr. Bjorn Hansen
Deputy Head of Unit - Chemicals
DG Environment
European Commission

Mr. Taihei Tanaka
Deputy Director
Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau
Ministry of Health, Labour and Welfare

Ms. Elke Anklam
Director
Institute for Health and Consumer Protection
Joint Research Centre

Mr. George Enei
Director General
Environment Canada

ENV/EHS/RV/CM/2008.196

Paris, 18 November 2008

Dear Madam/Sir

Subject: International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)

I am writing to you concerning the establishment of the International Cooperation on Alternative Test Methods under the International Cooperation on Cosmetic Regulation (ICCR). The OECD Secretariat has heard about ICATM at a meeting of the ECVAM Scientific Advisory Committee. ICATM involves ICCVAM, ECVAM, JaCVAM and Health Canada, which is the reason why I am contacting you. ICATM aims at validating and developing alternative test methods and this cooperation may be very helpful for the OECD. However, in order to ensure transparency in the Test Guidelines Programme, it is important that the relation between ICATM and OECD be as clear as possible. We cannot exactly understand from the information available to us how final validation is seen by ICATM (see attached Framework for International Cooperation on Alternative Test Methods downloaded from the JRC-ICHP website).

It would be most effective that the test methods which will be developed by ICATM will be submitted to the OECD, through your National Coordinator for the Test Guidelines Programme. I assume that your National Coordinator will be informed of the development of the test methods by ICATM, so he/she can then submit a standard project submission form (SPSF) to the OECD Secretariat in advance of the submission of the draft proposal for a method. The SPSF can be submitted on behalf of one country/institution, or jointly by several of them.

2, rue André-Pascal
75775 Paris Cedex 16, France

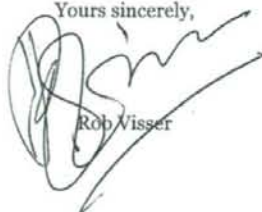
www.oecd.org/env www.oecd.org/ehs
rob.visser@oecd.org

Direct line
Tel.: +33 (0) 1 45 24 93 10
Fax: +33 (0) 1 44 30 61 80



Please let me know whether our understanding of the relation between ICATM and OECD is correct, and if not, could you then please indicate how this relation can be clarified on behalf of your country/institution,

Yours sincerely,



Rob Visser

ICCR(International Cooperation on Cosmetics Regulations)と ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods)への関与

国立衛研 薬理部
小島 肇

ICCRの動向1

化粧品規制協力国際会議について
平成19年10月11日

厚生労働省、米国医薬食品庁(FDA)、カナダ厚生省、欧州委員会企業産業総局が2007年9月26～28日にブリュッセルで化粧品に関する規制を議論するために会議を行った。

これは「化粧品規制協力国際会議」(International Cooperation on Cosmetics Regulations, ICCR)の最初の会議であり、この会議は化粧品の安全性を国際協力を通じて確保するための情報交換の場となるものである。

- この会議では、以下の議題が話し合われた。
- 適正製造規範(GMP)
 - 化粧品国際命名法(INCI nomenclature)の使用
 - ナノテクノロジー
 - 市場監視システムと協力
 - 化粧品成分の安全性評価と動物代替試験法

ICCRの動向2

化粧品規制協力国際会議(ICCR)第2回結果概要
平成20年8月14日

厚生労働省は、米国FDA、カナダ厚生省及び欧州委員会企業産業総局と2008年7月30日から8月1日に米国メリーランド州ロックビルで化粧品規制協力国際会議(ICCR)の第2回会合を開催し、それぞれの地域の化粧品業界団体と対話しつつ、化粧品関連の問題について議論した。

今回の会合では、以下の問題について議論した。

- ・ GMP
- ・ 市場監視
- ・ 成分の安全性/認可物質リスト
- ・ 日焼け止め剤
- ・ 動物代替試験法
- ・ ナノテクノロジー
- ・ INCI命名法

ICCR動向3

5. 動物代替試験法

ICCRは動物実験の削減、洗練、代替についての協力を推進するためのワーキンググループである代替試験法協力国際会議(ICATM)を設立した。

ICCRの規制当局は、ICATMの枠組についての案を確定した。これは各当局に提示され、2008年9月までに各当局により承認される見込みである。文書が最終化されれば公表される予定である。

ICATMの枠組は次の重要な分野の協力について言及している。

- (1) 検証研究
- (2) 試験法の科学的妥当性についての独立したピアレビュー
- (3) 動物代替試験法の正式な試験法勧告の策定

International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)



ICATM Proposed Membership

- ICATM is a *voluntary* international group of validation organizations from the United States, Japan, the European Union, and Canada.
- The four initial ICATM members are:
 - NICEATM-ICCVAM
 - ECVAM-ESAC
 - JaCVAM
 - Health Canada
- The inclusion of other members and their appropriate status can be decided by consensus by the members.



Subject: International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)

I am writing to you concerning the establishment of the International Cooperation on Alternative Test Methods under the International Cooperation on Cosmetic Regulation (ICCR). The OECD Secretariat has been about ICATM at a meeting of the IECVAM Scientific Advisory Committee. ICATM involves IECVAM, IUCVAM, JACVAM and Health Canada, which is the reason why I am contacting you. ICATM aims at validating and developing alternative test methods and this cooperation may be very helpful for the OECD. However, in order to ensure transparency in the Test Guidelines Programme, it is important that the relation between ICATM and OECD be as clear as possible. We cannot exactly understand from the information available to us how final validation is seen by ICATM (see attached Framework for International Cooperation on Alternative Test Methods downloaded from the JEC/JCIP website).

It would be most effective that the test methods which will be developed by ICATM will be submitted to the OECD, through your National Coordinator for the Test Guidelines Programme. I assume that your National Coordinator will be informed of the development of the test methods by ICATM, so he/she can then submit a standard project submission form (SPSF) to the OECD Secretariat in advance of the submission of the draft proposal for a method. The SPSF can be submitted on behalf of one country/institution, or jointly by several of them.

ICATMの今後の問題点

- ICCRから離れることの可否
- 欧米間の刷り合わせと日本の位置付け
- OECDとの関係

2009年に5回程度の会議が予定されており、細部の枠組みに関する議論が本格化する。一方で、情報の共有化という点で、国際的な協調が進められる。

IV. 分担研究報告 (非臨床有効性部門)

－非臨床有効性評価一般に関する研究－

研究分担者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事・審査センター長）

研究協力者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）

嶋澤るみ子（東北大学未来医工学治療開発センター 准教授）

研究要旨

本研究では、国際的動向を踏まえた医薬品の新たな品質・有効性評価に関する非臨床研究として1. Q8 (R1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関する研究と2. first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品質管理基質に関する研究を遂行した。

1. Q8 (R1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して：「製剤開発に関するガイドライン (Q8)」は、パート1が2005年10月に作成され、引き続きその補遺がパート2として、ICH専門家会合で議論され、2008年11月に「補遺」がステップ4の正式合意に達し、製剤開発ガイドラインQ8は、パート1および2を併せてQ8 (R1) と改称された。パート2「補遺」では「最小限必要な製剤開発アプローチ」に対比して「より進んだ製剤開発アプローチ（いわゆるクオリティーバイデザイン (QbD) アプローチ）」が具備する要素（製剤と製法の体系的な評価と理解、デザインスペース (DS)、リアルタイムリリース試験、継続的改善とイノベーションの促進）が詳細に論じられた。わが国の医薬品産業界はQbDアプローチの導入に消極的であったが、Q8 (R1) の完成によって新しい概念に基づいた製剤開発研究が実施されることが期待される。
2. first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品質管理：トランスレーショナルリサーチ (TR) の臨床試験は、治験外で実施されることが多数を占め、またTRの性質（先進性、希少性）などからガイドラインを作成し一定の基準を設定する方法には限界があると考えられ、ケースバイケースで対応して行く必要がある。本年度の研究では、過去の事例を集めるなど、TRの臨床試験に用いる被験薬の具体的な品質管理法について調査を進めるための予備調査を行った。

キーワード：製剤開発研究、デザインスペース、製造プロセス、トランスレーショナルリサーチ、品質管理

A. 研究目的

1. Q8 (R1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して2005年10月「製剤開発」に関するICHガイドラインが合意され、我が国においては平成18年9月1

日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」として通知され12月1日より施行された。この公表ガイドライン（パート1）は、製剤開発の一般原則を解説すると共に、デザインスペ

ース (DS) 等新しい概念を製剤開発に導入したものであったが、新規概念の詳細な説明までは至っていない。そのためパート1の完成と相前後して、その補遺 (パート2) が検討された (本補遺は、2007年10月横浜会合でステップ2に、2008年11月ブラッセル会合でステップ4に達した)。平成19年度本研究では補遺のステップ2文書を解説した。本年度 (平成20年度研究) は製剤開発ガイドラインがQ8 (R1) として完成したことから、a) 補遺 (パート2) ステップ4文書に関して、b) Q8 (R1) ガイドライン設立の背景、c) 本ガイドラインの運用とわが国に与える影響に関して考察することを目的として研究を行った。

2. first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品質管理

近年、大学等のいわゆるアカデミアにおけるトランスレーショナルリサーチ (橋渡し研究、以下TR) の重要性が認識され、その支援の為の様々な試みが実行されている。TRにおいては、ヒトに初めて使用される (first-in-man) 被験物質を用いた試験も実施されるが、特に治験以外で臨床試験を実施する場合には、その品質管理方法には、明確な基準等がないのが現状である。本研究は臨床試験 (治験及び治験外) における被験物質の品質管理方法について、現状を調査し、適切な品質管理を行う提案をすることを目的とする。本年度は、日本国内のその規制の内容と実体について調査した。

B. 研究方法

1. Q8 (R1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して

下記のICHガイドライン、通知を対象とした。

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (Q8R1)

Current Step 4 version

(<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>)

製剤に関するガイドライン

日本語: http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1.pdf

英語: http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1e.pdf

2. first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品質管理

調査対象は全て公表されている資料 (審議会議事録等はHP掲載分) を用いた。日本の臨床試験に関わる規制は、治験 (承認申請を目的とした臨床試験) と治験外の臨床試験で異なっている。調査は治験の場合と、治験外臨床試験の場合に分け、医薬品を中心として行い、医療機器については医薬品と異なる部分を調査した。また治験に関しては、自ら治験を実施しようとする者による治験 (いわゆる医師主導治験) を対象として調査した。

C. 研究結果

1. Q8 (R1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して

a. 補遺 (パート2) ステップ4文書に関して: ステップ2合意後、ブラッセル会合までの間に各極はパブリックコンサルテーションを実施し、各極から寄せられたコメントを検討、ステップ4合意に向けて大きな障害になるものはなかった。そのため、ステップ2文書とステップ4文書に大きな差はない。昨年度報告書でステップ2文書について概括したので、以下にステップ4での追加事項、修正事項を中心に検討する。

① 品質標的製品プロファイル

ステップ2文書では「標的製品プロファイル」と記載されていたが、品質に係わるプロファイルであることを明記するため、「品質」の文字が追加された。またその定義に若干の変更が加えられた。即ち、品質標的製品プロファイルとは、「安全性及び有効性を考慮し、望ましい品質を保証するため理論的に到達すべき製剤の品質特性についての先を見越した要約である。」とされた。設定時に考慮すべき事項として、

- ・ 臨床用途、投与ルート、剤形、送達システム
- ・ 容れ目
- ・ 容器施栓系
- ・ 薬効成分の放出あるいは送達特性と薬物動態特性
- ・ 製品の品質基準

が例示されている。

② リアルタイムリリース試験

リアルタイムリリースとしてステップ2文書では取り扱われていた概念が、リアルタイムリリース試験として整理された。リアルタイムリリース試験は最終製品の試験の実施に置き換えることは可能であるが、製品出荷の際のGMPで定められた品質の照査のプロセスに置き換えることは出来ないことが明記された。

③ 製品のライフサイクル管理と継続的改善

「数理モデルを利用したDSの場合、モデルの性能を保証したり、追加データに基づいてモデルを更新したりする上で、定期的な保守は欠かせない。」とし、DSの維持管理の必要性が指摘された。DSに変更のない限り、数理モデルの維持管理は製薬企業の品質システムの中で自主的に取り扱うことが出来る。また、得られた新たな情報によって、DSの拡大、縮小、再定義が必要になる可能性があるが、「DSの変更は各極の規制要件に従うこと」が指摘され、DSの変更には規制当局の承認が必要な場合があることが合意されている。

b. Q8 (R1) ガイドライン設立の背景：2003年から現在に至る医薬品品質ガイドライン作成の背景には、米国政府FDAの医薬品開発の遅れに関する問題意識とそこから発生した医薬品開発の新戦略が関連している。FDAの新戦略は治験のあり方まで含めた広範な領域をカバーするものであり、品質保証に関する戦略はその一部である。FDAは、他の産業が既に取り入れている製造科学、品質管理システム、品質リスクマネジメントの手法の導入を推進する方針を打ち出すとともに、規制制度もリスクに基づいた制度へと転換することを表明した。産業界は、承認後変更の手続きの簡素化、共通化につながるFDAの新たな方針を歓迎し、2003年ICHブラスセル会合で今後の品質ガイドラインの方針が議論された。わが国は、同時期改正薬事法施行の準備段階にあり、開発から市販後までの包括的な品質管理（リスクマネジメント、技術移転、変更管理の要素を含む）の必要性を同会合で表明、最終的に、「科学」と「リスクマネジメント」

に基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な国際調和医薬品品質システムをめざす」というビジョンが採択され、その後のガイドライン（Q8～Q10）の基本理念が成立した。

c. 本ガイドラインの日本に与える影響：Q8 (R1) ガイドラインは化学薬品に関する従来のICH品質ガイドラインとその性格を異にしており、本ガイドラインの運用は他のガイドラインのケースとは異なってくる事が予想される。これまでの化学薬品に関するガイドラインは、新薬の承認申請に用いるためのデータの取得方法に関する技術的なガイドラインであったが、Q8 (R1) は個々の技術や試験法に関するガイドラインというよりも、製剤開発研究のシステムを対象としたガイドラインの色彩が強く、同時期に作成された品質リスクマネジメント (Q9) や医薬品品質システム (Q10) は、技術的なガイドラインというよりもシステムそのものを対象としたガイドラインであるからである。さらに、Q8 (R1) ガイドラインは、新たな規制を導入することは意図していないとの位置づけであり、従来型の医薬品開発アプローチによっても、適切な機能を有する医薬品を開発することが出来るとの立場をとっている。しかし、新たな規制の導入を意図しないにしても、本ガイドラインは「従来型の製剤開発研究」が実施された場合のCTD3.2.P.2の記載事項の内容に言及しており、承認申請資料の記載は今後変化して来ることが考えられる。即ち、本ガイドラインが「最小限必要な製剤開発アプローチ」の要素として品質標的製品プロファイルの明確化し、管理戦略の決定までの5つの項目を明記したことにより、製薬企業はこれらの観点から見た製剤開発の妥当性を規制当局に伝達することになる。特に、「重要品質特性の特定」が「最小限必要な製剤開発」の要素に組み込まれたので、今後は、企業は品質特性の中で「重要品質特性」が何かを決定し、それを管理する方策（管理戦略）を明確にする必要が生じている。本ガイドラインが推奨しているいわゆるより進んだ製剤開発研究（科学とリスクマネジメントに基

礎を置く体系的アプローチ(QbD))に基づく開発は、市販後の継続的な改善やイノベーションのしやすさ、規制の弾力的運用の獲得といったメリットがある。しかし、製剤開発期間の延長や開発費の増大また、生産設備への投資の増大が必要になってくるため、本ガイドラインが意図している開発研究アプローチの採用を躊躇する製薬企業は多い。一方、米国FDAは産官共同で、パイロットプログラムを立案し、QbDアプローチに基づく承認申請・審査を実行し、既にそのいくつかは承認されたことが公表されている。わが国の品質に関する承認システムは、製造パラメータの運用にある程度の自由度を与えていることから(パラメータの幅記載、軽微変更)、製造パラメータのフレキシビリティを獲得するためのDSの設定よりも、最終製品の規格試験の実施の省略が可能になるリアルタイムリリース試験の採用がQbDアプローチのメリットになるかもしれない。

2. first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品質管理

a. 治験の場合

治験はGCP(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令)に則って行われることになる。

治験薬の品質管理に関する事項は、・毒性試験等の実施(15条の3)、・治験薬概要書の作成(15条の5)、・治験薬の品質の確保(26条の3)が定められている。

治験機器に関しては同様に、・安全性試験等の実施(17条)、・治験機器概要書の作成(19条)、・治験機器の品質の確保(36条)の事項が定められている。GCPでは品質管理の具体的方法まで定めているわけではなく、治験薬・機器の品質管理・安全性については、治験計画届を提出した際に確認される。

その他、治験薬・治験機器を製造する際に遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法、必要な構造設備に関しては以下のような決まりがある。

① 治験薬GMP

治験薬に関しては、「治験薬の製造管理、品質管理

等に関する基準(治験薬GMP)について」(薬食発第0709002号、平成20年7月9日)の局長通知があり、なお治験機器に関して同様の通知等は定められていない。

② 確認申請

「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」(医薬発第906号、平成11年7月30日)及び「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」(薬発第1062号平成7年11月15日、改正医薬発第329004号平成14年3月26日、改正薬食発第1228004号平成16年12月28日)の通知により、細胞・組織利用医療機器等や遺伝子治療用医薬品に係る治験は治験計画届の提出前に、厚生労働大臣に治験機器又は治験薬の安全性及び品質の確認を求めるとされている。具体的には薬事・食品衛生審議会 生物由来技術部会(2003年6月まで薬事バイオテクノロジー部会)により指針に適合しているか確認される。

b. 治験外臨床試験の場合

治験以外の臨床試験に関しては、規制をする法律はなく、臨床試験に用いられる被験物質の安全性や品質管理の審査は、実施施設における倫理審査委員会で行われるのが原則であるが、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年3月27日、平成16年12月28日全部改正)及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年7月3日)の対象となるものについては、事前に厚生労働大臣への届出、一定の要件のもの(新規性を有する場合)に対しては、厚生科学審議会 科学技術部会での審議が行われる。

D・E 考察および結論

1. Q8(R1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して

本補遺はQ8ガイドラインで合意された新しい概念を製剤開発研究に円滑に導入するためのガイドラインである。本補遺が合意されたことにより、より合理的な製剤開発研究が実施されることが期待されるが、実施に当たっては更なる議論が必要な箇所も未だ存在する。例えばDSと「立証された許容範囲」との関係、DSと工場の変更と問題、等々である。リ